

424-470

AU 123

46502

55-02

JE 0002053
FEB 1965

許 庁

DIV. 120
d. 169

特 許 公 報

特許出願公告
昭40-2053
公告 昭 40. 2. 3
(全3頁)

持続性顆粒および錠剤の製造法

特 許 昭 36-2744
出 願 日 昭 36. 1. 28
発 明 者 戸口始
同 西宮市神姫町 27
野口泰男
同 英面市英面 1452 の 10
堤浦武彦
出 願 人 武田薬品工業株式会社
同 堺市中田出井町 1 の 5
大阪市東区道修町 2 の 27
代 表 者 三木幸造
代 理 人 弁理士 松居祥二

発明の詳細な説明

一般に内服用薬の作用を長時間にわたり持続するに、主薬の結晶、顆粒又は錠剤をセルローズ等の高分子質、脂肪酸、脂肪族高級アルコール、イド、ワックス等でコーティングする方法が行なわが、これらの方法では、生体内の消化液の pH やよりその溶出率がかなり変動するので正確な持続を期待したがなく、又その粘着性のために大量生である。一方不溶性の樹脂を用いる方法 [イギリス 808014号 (1959)] も発表されているが、この場合溶解性のため固形のまま排泄されるので好ましく消化管の運動によってその骨格構造が破壊され薬品の効率がかかる。又その骨格構造から消化によつて離い主薬には応用し難い欠点がある。

本発明者は、これらの欠点を除去しようと種々結果、主成分として水溶性樹脂であるエチレンオキシド高重合物を用いることによって主薬の効果を正確にえ、しかも前記欠点のない持続性顆粒および錠剤の成功した。すなわち、持続性顆粒および錠剤のエチレンオキシド高重合物を主成分として用いればこれが水溶るので、体内の消化液によって周囲から徐々にゲル化して溶解し内部の主薬を徐々に放出することおよびその主薬の放出率が体液の pH や酵素の pH や酵素の影響を受けない

ことの結果、正確な持続性の治療効果を発揮しうること、最後には全部溶解するので固形物を排泄するおそれがないこと、また体中で吸水して膨潤し弹性を有するようになるので消化管の運動によって破壊される危惧がないこと、公知の持続性製剤のごとく不溶性樹脂で形成された骨格構造から消化液によって放出され難い主薬にも同様に適用できること、またその製造方法における操作において、エチレンオキシド高重合物は粉末のまま圧縮成型することも

2053/65 Durable granules and tablets are made by mixing an ethylene oxide polymer with a main medicament, optionally adding a hydrophilic substance, lubricant, adhesive, disintegrator, diluent or colouring agent, and granulating, if necessary, while heating. The ethylene oxide polymer used as a main component in the process of the present invention of 100,000 to 5,000,000 molecular weight. It is a white powder softening at 65 to 70°C and shows 1500 to 11000 poise viscosity when melt at 150°C and its toxicity is as low as lactic acid. In accordance with the dissolving rate of ethylene oxide polymer or the duration of the therapeutic effects, the releasing rate of the main medicament can be increased or decreased by mixing a hydrophilic substance, such as Tween, Span, Leonil, Igepal, Valegale, Emulphor or Pluronic, surface active agents such as saccharide fatty acid esters, carboxymethylcellulose, hydroxy ethylcellulose or methylcellulose, carbowaxes, water soluble synthetic resins such as polyvinyl acetate resin, polyvinyl ether, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidinone or polyvinyl acrylic acid, sugar, lactose, refined sugar, dextrin, sodium chloride or sodium acetate with the main ethylene oxide polymer, granulating and tabletting. In an example:-

Vitamin B ₁ mono-nitrate	10g
Ethylene oxide polymer (Polyox WSR 301)	170g
Talc	20g

The above powdered mixture is passed through a 32 mesh sieve to prepare granules. The granules are mixed uniformly and admitted into a hopper of a compressing machine to prepare tablets (diameter 8mm, weight 200mg). These tablets show the following releasing rate:-

Releasing rate of vitamin B ₁		
Artificial gastric juice	2 hours	25%
Artificial intestinal juice	2 hours	42%
	4 hours	63%
	6 hours	75%

28.1.61 (Non-Con.) TAKEDA CHEM. IND.
3.2.65 (30C)

既、デキストリン、乳糖等が、崩壊剤としてはたとえばopolimer、重曹、ベクチン、クエン酸カルシウム、デキストリン、酢酸三カルシウム、カルボキシメチルセルロース等が、賦形剤としてはたとえば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、尿素、デキストリン、澱粉、カオリン、炭酸カルシウム等が包含される。

前記滑潤剤、結合剤、崩壊剤、賦形剤の中には、同一物質で共通の作用を示すものがあり、またこれらのうち水溶するので、製粒および製錠するにあたつては、目的に応じて適宜選択使用すればよい。

また着色剤としては、医薬品に使用が許可されているも

424-4 EXHIBIT 306

424-470

AU 123

47105

971-05

5-20-71

JE 0018151
MAY 1971

国特許庁

①特許出願公告

昭46-18151

特許公報

④公告 昭和46年(1971)5月20日

発明の数 1

(全3頁)

JAPAN
GROUP 124
CLASS 424
RECORDED

347955-AB. A11-B7. NIKK, 11-12-69.
 JA-099732. S20. *JA-7118151-R.
 Nikken Chemicals Co Ltd.
 A96.
 A61j A61k (20-05-71)...
 DELAYED RELEASE MEDICAMENT PREPN.

NEW

Preparation of a delayed release medicament by forming granules consisting of a medicament (I), a hydrophobic substance (II) and a high m.w. substance (III) insoluble in gastric juice, and adding to them ethylcellulose and a water soluble high m.w. compound (IV), opt.adding lubricant, colouring and seasoning, homogenising and compressing the whole to form tablets.

ADVANTAGES

This process allows constant release of the active ingredient over a long period.

DETAILS

(I) must be soluble in water to some extent. (II) may be a salt of a higher fatty acid, e.g. Mg, Ca or Al salt of stearic, palmitic or myristic acid, calcium phosphate, CaCO_3 , talc, alumina gel, or silicic anhydride. (III) may be polyvinyl acetate, polyvinyl (m)ethyl ether, polyethyl acrylate, polypropyl acrylate, polybutyl acrylate, polymethyl

A3-A4A, A12-V1.

2 534

methacrylate or silicone resin and is soluble in organic solvents. (IV) may be hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, NaCMC, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, gelatin, gum arabic or Na arginate. The content of (II) decreases the rate of release of active substance and can be varied but should pref. be >30%. (III) should be added in an amt. of 5-15%. The ethyl cellulose and (IV) help to attain complete and constant release of the active ingredient, ethyl cellulose decreasing and (IV) increasing the release rate. Ethyl cellulose should be present in an amt. of 30-35%. The content of granules in the medicament should be <60%.

EXAMPLE

7 g. ethylphenylephedrine and 33 g. Mg stearate were homogeneously mixed, and the mixture was kneaded with 6 g. methyl series silicone resin in 25 ml. triol. The mixture was granulated with a 30 mesh sieve and air dried. The granules ethyl cellulose (6 g. 30-80 mesh) and 40 g. 30-100 mesh hydroxypropylmethyl cellulose were homogenised and, after the addition of 0.9 g. Mg stearate as lubricant, compressed to form 8mm, 170mg Contd 347955

アクリル酸エチル

本発明は長時間継続して定められた割合で薬効成分を放出することのできる新規な徐放性薬剤の製造法に関する。

経口的に投与された薬物の効力を長時間に亘つて維持することのできる薬剤はこれまでにも種々のものが知られているが、その調製方法は大別すると次の様に分けられる。即ち、

(1) 薬物を含む粒等を合成樹脂、ワックス等の消化液に難溶性ないしは不溶性の物質で被覆する方法。

(2) 薬物を消化液に難溶性ないしは不溶性の物質中に分散させる方法。

(3) 薬物と消化液に難溶性ないしは不溶性の物質、消化液に易溶性の物質、或いは親水性物質等と適宜混合して圧縮する方法。

しかしながら、これらの方法には次に述べる様に調製上、或いは使用上多くの欠点がある。即ち、

(1)の方法に於いては被覆の技術が難いため作業に極めて高度の熟練が必要であり、更に要求される被覆の厚さに応じて被覆操作を何回も反復して行う必要があるため調製に長時間を必要とするという欠点がある。(2)の方法に於いては、薬物に比して大量の難溶性物質を使用する必要があるた

れる欠点を改良すべく種々検討した結果、疎水性物質、消化液に不溶性の高分子化合物、エチルセルローズ、及び水溶性高分子化合物を適当に組み合せ圧縮するときは極めて性能のよい徐放性薬剤が得られることを知りし、本発明を完成した。

本発明の方法に使用することのできる薬物としては多少とも水に溶解するものであればいづれも使用することができる。

本発明は薬物、疎水性物質及び消化液に不溶性の高分子化合物よりなる粒を調製した後、これにエチルセルローズ及び水溶性高分子化合物、及び必要により滑沢剤、着色剤、香料等を添加し混和した後圧縮成型することにより行われる。

疎水性物質としては例えばステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸等のマグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の高級脂肪酸の塩類及びリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、アルミゲル、無水ケイ酸等を用いることができる。また消化液に不溶性の高分子化合物は薬物、

疎水性物質と共に顆粒に調製する必要上有機溶媒に可溶であることが不可欠で、例えばポリ酢酸ビニル、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルエチルエーテル、ポリアクリル酸エチル、ポリアクリ

EXHIBIT 307

424-470

AU 123

47105

971-05

5-20' 71

JA 0018151
MAY 1971

国特許庁

特許出願公告

昭46 18151

特許公報

④公告 昭和46年(1971)5月20日

発明の数 1

(全3頁)

JAPAN
GROUP... 124
CLASS... 424
RECORDED

347955-AB A11-B7. NIKK, 11-12-69.
 JA-099732, S20. Nikken Chemicals Co Ltd. *JA-7118151-R.
 A96.
 A61j A61k (20-05-71)...
 DELAYED RELEASE MEDICAMENT PREPN...

NEW

Preparation of a delayed release medicament by forming granules consisting of a medicament (I), a hydrophobic substance (II) and a high m.w. substance (III) insoluble in gastric juice, and adding to them ethylcellulose and a water soluble high m.w. compound (IV), opt.adding lubricant, colouring and seasoning, homogenising and compressing the whole to form tablets.

ADVANTAGES

This process allows constant release of the active ingredient over a long period.

DETAILS

(I) must be soluble in water to some extent, (II) may be a salt of a higher fatty acid, e.g. Mg, Ca or Al salt of stearic, palmitic or myristic acid, calcium phosphate, $CaCO_3$, talc, alumina gel, or silicic anhydride. (III) may be polyvinyl acetate, polyvinyl (m)ethyl ether, polyethyl acrylate, polypropyl acrylate, polybutyl acrylate, polymethyl

A3-A4A, A12-V1.

2 534

methacrylate or silicone resin and is soluble in organic solvents. (IV) may be hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, NaCMC, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, gelatin, gum arabic or Na alginate. The content of (II) decreases the rate of release of active substance and can be varied but should pref. be $>30\%$. (III) should be added in an amt. of 5-15%. The ethyl cellulose and (IV) help to attain complete and constant release of the active ingredient, ethyl cellulose decreasing and (IV) increasing the release rate. Ethyl cellulose should be present in an amt. of 30-35%. The content of granules in the medicament should be $<60\%$.

EXAMPLE

7 g. ethylphenylephedrine and 33 g. Mg stearate were homogeneously mixed, and the mixture was kneaded with 6 g. methyl series silicone resin in 25 ml. triol. The mixture was granulated with a 30 mesh sieve and air dried. The granules ethyl cellulose (8 g. 30-80 mesh) and 40 g. 30-100 mesh hydroxypropylmethyl cellulose were homogenised and, after the addition of 0.9 g. Mg stearate as lubricant, compressed to form 8mm, 170mg Contd 347955

パラソルテル等

本発明は長時間継続して定められた割合で薬効成分を放出することのできる新規な徐放性薬剤の製造法に関する。

経口的に投与された薬物の効力を長時間に亘つて維持することのできる薬剤はこれまでにも種々のものが知られているが、その調製方法は大別すると次の様に分けられる。即ち、

(1) 薬物を含む粒等を合成樹脂、ワックス等の消化液に難溶性ないしは不溶性の物質で被覆する方法。

(2) 薬物を消化液に難溶性ないしは不溶性の物質中に分散させる方法。

(3) 薬物と消化液に難溶性ないしは不溶性の物質、消化液に易溶性の物質、或いは親水性物質等と適宜混合して圧縮する方法。

しかしながら、これらの方法には次に述べる様に調製上、或いは使用上多くの欠点がある。即ち、

(1)の方法に於いては被覆の技術が難しいために作業に極めて高度の熟練が必要であり、更に要求される被膜の厚さに応じて被覆操作を何回も反復して行う必要があるため調製に長時間を必要とするという欠点がある。(2)の方法に於いては、薬物に比して大量の難溶性物質を使用する必要があるた

れる欠点を改良すべく種々検討した結果、疎水性物質、消化液に不溶性の高分子化合物、エチルセルローズ、及び水溶性高分子化合物を適当に組み合せ圧縮するときは極めて性能のよい徐放性薬剤が得られることを知りし、本発明を完成した。

本発明の方法に使用することのできる薬物としては多少とも水に溶解するものであればいずれも使用することができる。

本発明は薬物、疎水性物質及び消化液に不溶性の高分子化合物よりなる粒を調製した後、これにエチルセルローズ及び水溶性高分子化合物、及び必要により滑滑剤、着色剤、香料等を添加し混和した後圧縮成型することにより行われる。

疎水性物質としては例えばステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸等のマグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の高級脂肪酸の塩類及びリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、アルミゲル、無水ケイ酸等を用いることができる。また消化液に不溶性の高分子化合物は薬物、

疎水性物質と共に顆粒に調製する必要上有機溶媒に可溶であることが不可欠で、例えばポリ酢酸ビニル、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルエチルエーテル、ポリアクリル酸エチル、ポリアク

EXHIBIT 307

424-470

AU 123

47105 971-05

JP 0018151
MAY 1971

国特許庁

特許出願公告

昭46-18151

5-20-71

特許公報

@公告 昭和46年(1971)5月20日

発明の数 1

(全3頁)

JAPAN
GROUP 124
CLASS 424
RECORDED347955-AB A11-B7. NIKK, 11-12-69.
JA-099732, S20. Nikken Chemicals Co Ltd. *JA-7118151-R.
A96.
A61j A61k (20-05-71)...
DELAYED RELEASE MEDICAMENT PREPN...

NEW

Preparation of a delayed release medicament by forming granules consisting of a medicament (I), a hydrophobic substance (II) and a high m.w. substance (III) insoluble in gastric juice, and adding to them ethylcellulose and a water soluble high m.w. compound (IV), opt.adding lubricant, colouring and seasoning, homogenising and compressing the whole to form tablets.

ADVANTAGES

This process allows constant release of the active ingredient over a long period.

DETAILS

(I) must be soluble in water to some extent, (II) may be a salt of a higher fatty acid, e.g. Mg, Ca or Al salt of stearic, palmitic or myristic acid, calcium phosphate, CaCO_3 , talc, alumina gel, or silicic anhydride. (III) may be polyvinyl acetate, polyvinyl (m)ethyl ether, polyethyl acrylate, polypropyl acrylate, polybutyl acrylate, polymethyl

A3-A4A, A12-V1.

2 534

methacrylate or silicone resin and is soluble in organic solvents, (IV) may be hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, NaCMC, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, gelatin, gum arabic or Na arginate. The content of (II) decreases the rate of release of active substance and can be varied but should pref. be $>30\%$. (III) should be added in an amt. of 5-15%. The ethyl cellulose and (IV) help to attain complete and constant release of the active ingredient, ethyl cellulose decreasing and (IV) increasing the release rate. Ethyl cellulose should be present in an amt. of 30-35%. The content of granules in the medicament should be $<60\%$.

EXAMPLE

7 g. ethylphenylephrine and 33 g. Mg stearate were homogeneously mixed, and the mixture was kneaded with 6 g. methyl series silicone resin in 25 ml. triol. The mixture was granulated with a 30 mesh sieve and air dried. The granules ethyl cellulose (8 g. 30-80 mesh) and 40 g. 30-100 mesh hydroxypropylmethyl cellulose were homogenised and, after the addition of 0.9 g. Mg stearate as lubricant, compressed to form 8mm, 170mg

Contd 347955

[REDACTED]

本発明は長時間継続して定められた割合で薬効成分を放出することのできる新規な徐放性薬剤の製造法に関する。

経口的に投与された薬物の効力を長時間に亘って維持することのできる薬剤はこれまでにも種々のものが知られているが、その調製方法は大別すると次の様に分けられる。即ち、

(1) 薬物を含む粒等を合成樹脂、ワックス等の消化液に難溶性ないしは不溶性の物質で被覆する方法。

(2) 薬物を消化液に難溶性ないしは不溶性の物質中に分散させる方法。

(3) 薬物と消化液に難溶性ないしは不溶性の物質、消化液に易溶性の物質、或いは親水性物質等と適宜混合して圧縮する方法。

しかしながら、これらの方法には次に述べる様に調製上、或いは使用上多くの欠点がある。即ち、(1)の方法に於いては被覆の技術が難しいために作業に極めて高度の熟練が必要であり、更に要求される被膜の厚さに応じて被覆操作を何回も反復して行う必要があるため調製に長時間を必要とするという欠点がある。(2)の方法に於いては、薬物に比して大量の難溶性物質を使用する必要があるた

れる欠点を改良すべく種々検討した結果、疎水性物質、消化液に不溶性の高分子化合物、エチルセルローズ、及び水溶性高分子化合物を適当に組み合せ圧縮するときは極めて性能のよい徐放性薬剤が得られることを知見し、本発明を完成した。

本発明の方法に使用することのできる薬物としては多少とも水に溶解するものであればいずれも使用することができる。

本発明は薬物、疎水性物質及び消化液に不溶性の高分子化合物よりなる粒を調製した後、これにエチルセルローズ及び水溶性高分子化合物、及び必要により滑滑剤、着色剤、香味剤等を添加し混和した後圧縮成型することにより行われる。

疎水性物質としては例えばステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸等のマグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の高級脂肪酸の塩類及びリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、アルミゲル、無水ケイ酸等を用いることができる。また消化液に不溶性の高分子化合物は薬物、疎水性物質と共に顆粒に調製する必要上有機溶媒に可溶であることが不可欠で、例えばポリ酢酸ビニル、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルエチルエーテル、ポリアクリル酸エチル、ポリアク

EXHIBIT 307